



TITLE:

# <学術講演会記録>癌の免疫療法： 癌治療における免疫学的諸問題について

AUTHOR(S):

泉, 孝英

---

CITATION:

泉, 孝英. <学術講演会記録>癌の免疫療法 : 癌治療における免疫学的諸問題について. 京都大学結核胸部疾患研究所紀要 1973, 7(1): 58-65

ISSUE DATE:

1973-12-25

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/52265>

RIGHT:

# 癌の免疫療法

## (癌治療の場における免疫学的諸問題について)

京都大学結核胸部疾患研究所 内科学第二

泉 孝 英

### はじめに

「癌の免疫療法」という言葉は、近年の癌研究の進歩に加うるに、免疫学、特に細胞性免疫の機序に関する研究の進歩によって、ようやく臨床の場に登場しようとしてしていると申して差支えないと思われる。本稿では、広い意味で癌の免疫療法を捉え、癌治療の免疫学的研究に関する自験成績を加えつつ、若干の考察を試みたい。

### I. 癌と免疫

癌にも免疫現象が、関与しているのではないかと言う漠然とした疑は、古くより臨床家の脳裏に存在していたことは間違いない。その根拠とするところは、癌患者の予後が、非常に様々であることに加えて、非常に稀れではあるが、癌の自然治癒という現象すら認められることである。加えて、近年、癌と免疫現象の関連性を示唆するいくつかの事実が指摘されて来ることが挙げられる。

1. 癌の発生が、免疫担当細胞の力が弱い新生児期、或いは逆に老年期に多い<sup>1,2)</sup>。

2. マウスを用いた実験で、抗体産生能の弱い系統は、自然発癌率が高い<sup>3)</sup>。

3. 自己免疫疾患<sup>4)</sup>、胸腺腫瘍患者等の免疫不全患者では、発癌率が極めて高い。Gatti, Good (1971)<sup>5)</sup> の報告では、原発性免疫不全患者は正常人に比較して一万倍発癌率が高いことが記載されている。

4. 放射線療法或いは薬剤による免疫抑制療法による発癌：ヒロシマ、ナガサキの被爆者間における高い悪性腫瘍発生率、小児期に胸腺に放射線照射を受けた症例では高率に発癌しているとの追跡調査<sup>6)</sup>もある。又、臓器移植後、免疫抑制剤の投与を受けた症例における高い悪性腫瘍発生率<sup>7,8)</sup>の報告等は、免疫機能抑制と発癌の関連性を示しているが、同時に、実験動物では、発癌ウィルス<sup>9~12)</sup>、化学発癌剤<sup>13,14)</sup>が、同時に免疫抑制作用を有することが示されている。

この様な所見は、生体における何らかの免疫機能の欠損或いは低下が、“発癌”と更にその進展に関連しているのであろうという疑を示唆している。これが Thomas (1959)<sup>15)</sup> によって提議され Burnet (1967, 1970)<sup>16,17)</sup> によって進展した所謂 “Immunological surveillance theory” による発癌説の基本をなすものである。しかしながら、臨床の場でみる限り、癌患者のすべてが、免疫機能低下を来しているものでもなく、特に初期の癌患者では、低下症例は、むしろ少ないと言える。肺癌症例のツベルクリン反応、血清  $\gamma$ -globulin、免疫グロブリン量を検索した自験成績<sup>18)</sup> では、初期には、いずれの値も健康人と大差なく病期の進行とともに、ツベルクリン反応は低下するが、 $\gamma$ -globulin には変化はなかった。即ち、肺癌患者では、細胞免疫機能の低下が進行するが、血清抗体免疫機能は低下しないと言う所見であった。このような臨床所見から、Laroge (1973)<sup>19)</sup> は、

“selective defect in immunological surveillance” 即ち、すべての免疫機能が、欠損或いは低下しているのではなく、腫瘍細胞に対する部分だけの欠如が発癌に関連するのであろうという提唱をしている。

## II. 癌免疫の成立機序

長い間、疑問視されて来た癌免疫の成立を示す動物実験成績は、Klein 一派の研究によって実証されたと言える。即ち、1962<sup>20)</sup>には化学発癌剤による誘発癌を用いて、1963<sup>21)</sup>にはウィルス性癌を用いて、マウスで、免疫が立派に成立して居り、且つリンパ球をもって他のマウスに移し換えることが出来ることを報告した。又、in vitro でも、colony inhibition test<sup>25)</sup> 或いは<sup>51</sup>Cr 標識癌細胞を用いた mixed culture method<sup>23)</sup> によってリンパ球が、抗腫瘍性を担っていることが明らかになって来た。臨床的にも Savel et al. (1969)<sup>24)</sup> は、癌組織の抽出液を、自己リンパ球と反応させた場合、よく、transformation を起こした症例、即ち、自己の癌組織に対する反応性（抗体？）をリンパ球が有している例では予後良好であったという成績を、又、Cheema et al. (1972)<sup>25)</sup> は、melanoma 患者で自己リンパ球を局部に投与すると、melanoma の縮少がみられたと言う知見を報告している。

今日、癌細胞に対する免疫機序として理解されている概略<sup>26~28)</sup> を記すと、リンパ球が抗原である癌細胞と出会い、lymphotoxin と称される “soluble mediator” を産生し、この mediator が直接、癌細胞に cytotoxic に作用すると考えられている。同時に、明らかにされて来た事実は、癌の免疫において特異性の果たす役割が、血清免疫に比較して少ないことである。即ち、癌細胞とリンパ球が反応するレベルまでは、たしかに特異免疫反応であるが、結果として産生された mediator のレベルでは、もはや特異性は少ないことである。例えば、ツベルクリン反応陽性モルモットのリンパ節細胞をツベルクリン蛋白 PPD と培養して産生される migration inhibitory factor を含む分画

は、モルモットの皮内に注射された場合、遅延型のツベルクリン反応を呈するが、同時に、肝癌細胞の発育抑制効果もあることが、Bernstein et al. (1971)<sup>21)</sup> によって示されている。最近、注目されている BCG による白血病<sup>30)</sup> 或いは melanoma<sup>31)</sup> の治療効果、或いは白血病の予防効果<sup>32)</sup> 等、BCG による制癌作用<sup>33)</sup> などの非特異抵抗性免疫の成立は、この nonspecific soluble mediator の考え方で説明出来ると考えられる。

## III. B リンパ球と T リンパ球<sup>34)</sup>

癌免疫の成立に関する幾くつかの重要な事実が集積されたこの十年間に、基礎免疫学の領域における飛躍的な進歩は、B リンパ球、T リンパ球の概念を劃立したことである。B, T リンパ球について詳述することは、本稿の目的とするところではないが、その概略を述べると、B, T リンパ球、いずれも stem cell は骨髄で産生されるが、末梢部、リンパ節に至る過程において、T リンパ球は、胸腺のおそらくは、何らかの体液性因子の支配を受けて発育、成熟する。B リンパ球の成熟過程に関してヒトでは、その詳細は明らかでない。T リンパ球は循環性大であるが、B リンパ球は局在性のリンパ球である。機能面より見ると、癌免疫をも含めて所謂細胞性免疫に関与するのは主として T リンパ球である。又、T リンパ球は、抗体産生に当っては抗原情報を受け入れ B リンパ球に伝える役割も果している。実際の抗体産生に当るのは、B リンパ球であるが、抗原の種類によっては T リンパ球の介入なくして B リンパ球だけで抗体産生を行なう場合もある。B リンパ球が、細胞性免疫に関与するか否かは明らかではない。

T リンパ球、B リンパ球を形態学的に区別することは不可能であるが、T リンパ球は、細胞膜表面に羊赤血球に対する receptor を有している<sup>35)</sup>。B リンパ球は、補体に対する receptor を有するし、又、表面に免疫グロブリン<sup>36)</sup> を担っている等の点を利用して、一応区分することが出来る。又、電気泳動を応用しての分別も報告されている。

リンパ球を培養して、種々の物質を加えると、リンパ球が mitosis を起こしたり、幼若化像を示す反応、blastformation 或いは lymphocyte transformation 反応において、或る種の mitogen は、B 或いは T リンパ球に撰択的に作用することが知られて来た。例えば、Phytohemagglutinin, Concanavalin-A は T リンパ球、lipopolysaccharide は B リンパ球のみに作用<sup>37,38)</sup>する。このように、今日の段階では、B リンパ球、T リンパ球の数を算定することが出来、加えて mitogen による lymphocyte transformation test を行うことによってリンパ球の機能を測定することが出来るようになって来ている<sup>39)</sup>。

#### IV. 癌免疫の成立阻止因子

上述の様に、理論的に或いは動物実験のレベルなりでは、癌免疫が成立していることは疑う余地のない事実であるが、実際の臨床例では、免疫効果を認めることは少ないし、従来行われた種々の癌免疫療法が、大部分失敗に終わったことも事実である。この原因を探ぐる一つの手段として、癌細胞に対する免疫の成立を阻止する方向に作用しているいくつかの因子に就いて検討を加えてみることにしたい。

##### 1. 癌細胞の立場から

(1) Tolerance: 癌細胞があまりに多数のため、即ち big dosis の抗原量であるために tolerance を惹起している可能性は大きい。

(2) 元来、腫瘍細胞と正常細胞の間の抗原性の差は大きくない上に、癌細胞表面には、sialomucin の様な物質<sup>40,41)</sup>があり、このため抗原性が発揮されていないことも考えねばならない。

##### 2. 宿主、癌細胞の立場から

(1) 癌患者の T リンパ球の機能: 担癌動物における T リンパ球減少について Loving et al. (1970)<sup>41)</sup> の報告があるが、ヒトの所見として、自験肺癌症例では、14例中 9 例において、T cell 特異 mitogen である PHA に対する反応性の低下が認められている<sup>43)</sup>。PHA に対す

る反応性が、癌患者で低下しているという報告は、肺癌<sup>44)</sup>だけでなく、多少の異論はあるがその他の癌患者<sup>45)</sup>についても認められている事実である。しかし、PHA に対する反応性が低下している内にも、T リンパ球の数的減少と質的低下の二面が含まれている。この点に関する自験成績<sup>43)</sup>では、肺癌患者ではリンパ球数は減少傾向にあるが、T リンパ球の比率は高まっており、T リンパ球数は健康人と同じか或いは多い所見を得て居り、肺癌患者では T リンパ球の機能が低下していることは明らかである。すべての癌患者について、発癌の初期から、T リンパ球機能低下があるか否かは未検討であるが、少くとも或る程度迄進行した癌患者においては T リンパ球機能低下が免疫不成立の因となっていることは充分考えられる。

(2) 血清  $\alpha_2$ -globulin: 癌患者では  $\alpha_2$ -globulin が増加していることは Sunderman et al. (1964)<sup>46)</sup> の成績等、多くの知見がある。 $\alpha_2$ -globulin が実験動物では免疫抑制的に作用する<sup>46~49)</sup>ことが認められているし、又、in vitro でリンパ球の PHA に対する反応を低下させることも知られている<sup>50~53)</sup>。従って癌患者の血清中に増加している  $\alpha_2$ -globulin が T リンパ球の機能妨害を通じて、癌免疫の成立を阻止していることも考慮すべきである。

(3) 癌患者における B リンパ球の機能: 肺癌患者においては末期に至る迄、免疫グロブリンの低下を来すことは少ないと言う検索成績等多くの報告より、B リンパ球の機能は、癌患者ではまず障害されていないと考えられる。従って、癌細胞抗原に対する血清抗体の産生は T リンパ球の機能低下の影響はあっても、或る程度は行はれ得るものである。そして、この血清抗体は、癌細胞を障害する方向に作用するよりはむしろ、癌細胞膜に付着して、T リンパ球による癌細胞の障害作用を阻止する可能性が強い。従来、blocking factor<sup>54~56)</sup>、immunoglobulin<sup>57~58)</sup>、purging<sup>59)</sup>、antigenic modulation<sup>60)</sup>等、癌免疫阻止の作用が報告されている抗体様物質は、このような機序で作用しているものと考えられる。

従って、癌患者において、Bリンパ球の機能が、正常或いは亢進していることは、このような意味では、癌免疫の成立を阻止し、予後に良い影響を与えるものではないことが指摘される。

## V. 癌治療の場における免疫学的問題

癌の免疫療法について、最近では Morton (1972)<sup>61)</sup> の綜説があるが、この内の**特異療法**については、以下の様な原因から、現在将来ともに可能性の少ないものであることを指摘出来る。第一に、能動免疫法を考えた場合、ヒトでは、一人一人の癌の抗原性に差があるので結局は自家癌を用いねばならないが、手術によって抗原を得た時期には、相癌体の免疫機能が低下し、免疫が成立し難くなっている場合が多い。第二に、受動免疫法であるが、他の疾病とは異なり癌の場合、いかなる前提条件があっても考え難い問題である。

従って、ここで記すのは、あくまで**非特異療法**であるが、上述の癌の免疫に関して知られて来たいくつかの問題点を要約して、癌の免疫療法、癌治療の場における免疫学的諸問題に就いて記してみたい。

1. 病変部は転移巣を含めて出来るだけ外科的に切除することは、単に病変部を除去するというだけでなく、tolerance 成立の可能性 antigen-antibody complex によるTリンパ球の障害作用等を除く可能性につながっている。

2. 従来行われて来た放射線療法、化学療法において、これらの治療法が、B.Tリンパ球にどのような作用を及ぼしているか、再検討が必要であり、Bリンパ球に障害は与えても、Tリンパ球には影響を与えないことが目標となってくる。Braeman et al. (1972)<sup>62)</sup> は肺癌患者のPHA 反応性は、放射線療法によって明らかに低下することをみとめて居り、乳癌手術後の放射線照射がむしろ予後に悪い結果を及ぼすことは、Tリンパ球の障害と関連しているという報告も行われている<sup>63,64)</sup>。

## 3. 癌患者のTリンパ球の機能亢進

(1) 健康人のリンパ球の transfer<sup>65,66)</sup> が、まず考えられるが、この際出来ればTリンパ球だけの transfer が望ましい。Bリンパ球の表面に免疫グロブリンが存在することを利用してカラムを通じてBリンパ球を除く方法<sup>17)</sup> 或いは電気泳動による方法<sup>68,60)</sup> が実験的に既に成功して居り、ヒトでもTリンパ球だけを分離することの実用化は近い将来可能と考えられる。

non immunized lymphocyte の transfer による癌治療は、既に1962に Woodruff et al.<sup>70)</sup> によって動物レベルでは成功したが、ヒトでは良い結果は得られていない<sup>71)</sup>。ヒトでは成功しなかった理由の一つは、当時、ヒトのリンパ球型に関する知識が未知であったことによると考えられる。今日では、HL-A typing が劃立し本邦でも行い得るようになって<sup>72)</sup> ので、同じリンパ球型のヒトのTリンパ球を癌患者に投与することが困難ではなくなりつつある。すでに、USA では Yonemoto et al. (1972)<sup>73)</sup> によってこのような試みがなされている。

(2) Tリンパ球刺激剤の投与：最近、in vitro で Thymosin (胸腺ホルモン) が stem cell を T-cell に成熟させ得るという報告<sup>74)</sup> がなされて居り、ヒトでも Thymosin 様物質で癌患者のリンパ球機能を亢め得る可能性が考えられる。

(3) 患者血液中よりBリンパ球を除くことは、間接的にTリンパ球の機能を亢めることになる。

4. 非特異的感作療法：BCG ワクチンの使用は lymphokine レベルでの有効性は期待されるが、Tリンパ球の機能が保たれていることが、この場合も前提条件となる。

5. 抗癌剤以外の併用薬剤の B.T リンパ球への影響の検討：例えば、汎用される抗生物質の内でも、Chloramphenicol の免疫抑制作用に関する報告<sup>75)</sup> Rifampicin にはTリンパ球減少作用のあることが確認されて居り<sup>76)</sup>、抗生物質

を長期に亘って使用する場合には、この点からの配慮が必要であろう。一方、従来経験的に対症療法として用いられて来たステロイド剤は、Tリンパ球よりもBリンパ球を障害することが知られて来ており、免疫学的な抗癌作用(?)としての効果が期待される。

### ま と め

癌の免疫療法が、外科療法、放射線療法、化学療法に続く第四の治療法として登場しはじめてはいるが、私共、臨床医の立場よりみれば可能性が示唆される段階に過ぎない。しかし、癌における免疫学は、免疫療法に進む前段階として、現在行われている各種の癌治療法の有効性を免疫学的な立場から再検討する必要性を提言している意義が大きいと考えたい。

### 文 献

- 1) Ball, J. K., Sinclair, N. R., McCarter, J. A.: Prolonged immunosuppression and tumor induction by a chemical carcinogen injected at birth. *Science*, 152: 650-651, 1966.
- 2) Teller, M. N., Stohr, C., Carlett, G., Kubisek, M. L., Curtis, D.: Aging and cancerigenesis. I. Immunity to tumor and skin grafts. *J. Nat. Cancer Inst.*, 33: 649-656, 1964.
- 3) Duel, R. G., Grabar, P.: Immune reactivity prior to development of thymic lymphoma in C57 BL mice. *Int. J. Cancer*, 2: 103-108, 1967.
- 4) Berenbaum, M. C.: Autoimmunity and immunosuppression. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 60: 1162-1168, 1967.
- 5) Gatti, R. A., Good, R. A.: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. A literature review. *Cancer*, 28: 89-98, 1971.
- 6) Janower, M. L., Miettinen, O. S.: Neoplasms after childhood irradiation of the thymus gland. *J. A. M. A.*, 215: 753-756, 1971.
- 7) Doll, R., Kinlen, L.: Immunosurveillance and cancer: epidemiological evidence. *Brit. Med. J.*, 4: 420-422, 1970.
- 8) Walker, D., Grill, III. I. J., Corson, J. M.: Leiomyosarcoma in a renal allograft recipient treated with immunosuppressive drugs. *J. A. M. A.*, 215: 2084-2090, 1971.
- 9) Cremer, N. E., Taylor, D. O., Hagens, S. J.: Antibody formation, latency and leukemia; Infection with moloney virus. *J. Immuno.* 96: 495-508, 1966.
- 10) Friedman, H., Ceglowski, W. S.: Cellular basis for the immunosuppressive properties of a leukemogenic virus. *Nature*, 218: 1232-1234, 1968.
- 11) Peterson, R. D. A., Hendrickson, R., Good, R. A.: Reduced antibody forming capacity during the incubation period of passage A leukemia in C<sub>3</sub>H mice. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 114: 517-520, 1963.
- 12) Siegel B. V., Morton, J. Z.: Depressed antibody response in the mouse infected with Rauscher leukaemia virus. *Immuno.*, 10: 559-562, 1966.
- 13) Malmgren, R. A., Bennison, S. E., McKinley, J. W. Jr.: Reduced antibody titers in mice treated with carcinogenic and cancer chemotherapeutic agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 79: 484-488, 1952.
- 14) Weston, B. J.: Effect of route of administration on immunosuppression by DMBA in CBA mice. *Nature*, 215: 1497-1499, 1964.
- 15) Thomas, L.: Cellular and Humoral Aspects of the Hypersensitive State. pp. 529, New York, 1959.
- 16) Burnet, F. M.: Immunological aspects of malignant disease. *Lancet*, i: 1171-1174, 1967.
- 17) Burnet, M.: Immunological Surveillance. Sydnnet, 1970.
- 18) 泉 孝英, 木野稔也: 肺癌患者の免疫機能(第1報) 肺癌患者における免疫グロブリンおよびMycobacterium に対する抗体の変動, 医学のあゆみ, 66: 174-177, 1968.
- 19) Laroge, G. J.: Cancer caused by an inherited selective defect in immunological surveillance. *Lancet*, i: 641-643, 1973.
- 20) Klein, G., Sjögren, H. O., Klein, E., Hellström, K. E.: Demonstration of resistance against methylcholanthrene induced sarcomas in the primary autochthonous host. *Cancer Res.*, 20: 1561-1572, 1972.
- 21) Klein, G., Sjögren, H. O., Klein, E.: Demonstration of host resistance against isograft transplantation

- of lymphomas induced by the Gross agent. *Cancer Res.*, 22: 955-961, 1962.
- 22) Hellström, I.: A colony inhibition (CI) technique for demonstration of tumor cell destruction by lymphoid cell in vitro. *Int. J. Cancer*, 2: 65-68, 1967.
- 23) Canty, T. G., Wunderlich, J. R.: Quantitative in vitro assay of cytotoxic cellular immunity. *J. Nat. Cancer Inst.*, 45: 761-772, 1970.
- 24) Savel, H.: Effect of autologous tumor extracts on cultured human peripheral blood lymphocytes. *Cancer*, 23: 56-63, 1969.
- 25) Cheema, A. R., Hersch, E. M.: Local tumor immunotherapy with in vitro activated autochthonous lymphocytes. *Cancer*, 29: 982-986, 1972.
- 26) Granger, G. A., Williams, T. W.: Lymphocyte cytotoxicity in vitro: activation and release of cytotoxic factor. *Nature*, 218: 1253-1254, 1968.
- 27) Kolb, W. P., Granger, G. A.: Lymphocyte in vitro cytotoxicity: Characterization of human lymphotoxin. *Proc. N. A. S.*, 61: 1250-1255, 1968.
- 28) Blamey, R. W.: The effect of isogenic lymphoid cells on primary sarcomas in the rat. *Cancer Res.*, 29: 333-334, 1969.
- 29) Bernstein, I. D., Thor, E. D., Zabar, B., Rapp, H. J.: Tumor immunity: Tumor suppression in vivo initiated by soluble products of specifically stimulated lymphocytes. *Science*, 172: 729-731, 1971.
- 30) Mathé, G., Amiel, J. L., Schmarzenberg, L., Schneider, M., Cattani, A., Schlumberger, J. R., Hagat, M., Devassel, F.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, i: 697-699, 1969.
- 31) Gutterman, T. U., Mavligit, G., McBride, C., Frei, F. III., Freireich, E. J., Hersch, E. M.: Active immunotherapy with B. C. G. for recurrent malignant melanoma. *Lancet*, i: 1208-1212, 1973.
- 32) Davignon, L., Lemonde, P., Robillard, P., Frappier, A.: B. C. G. vaccination and leukaemia mortality. *Lancet*, ii: 638, 1970.
- 33) Rios, A., Simmons, R. L.: Comparative effect of mycobacterium bovis and neuraminidase treated tumor cell on the growth of established methylcholanthrene fibrosarcomas in syngeneic mice. *Cancer Res.*, 32: 16-21, 1972.
- 34) Graddock, C. G., Longmire, R., McMillan, R.: Lymphocytes and the immune response. *New Engl. J. Med.*, 288: 324-331, 378-384, 1971.
- 35) Papamichail, M., Holborow, E. J., Keith, H. I., Currey, H. L. F.: Subpopulations of human peripheral blood lymphocytes distinguished by combined rosette formation and membrane immunofluorescence. *Lancet*, ii: 64-66, 1972.
- 36) 矢田純一, 橘 武彦: ヒトリンパ球 Subpopulation の分別, ヒツジ赤血球結合性リンパ球と補体結合性リンパ球の証明法. 免疫実験操作法, p473-475, 日本免疫学会編, 1972.
- 37) Janossy, G., Greaves, M. F.: Lymphocyte activation. I. Response of T and B lymphocytes to phytomitogens. *Clin. Exp. Immunol.*, 9: 483-498, 1971.
- 38) Peavy, D. L., Adler, W. H., Smith, R. T.: The mitogenic effects of endotoxin and staphylococcal enterotoxin B on mouse spleen cells and human peripheral lymphocytes. *J. Immunol.*, 105: 1453-1458, 1970.
- 39) 泉 孝英: リンパ球の培養, 検査と技術, 1: 33-36, 1973.
- 40) Currie, G. A., Bayshame, K. D.: The role of sialic acid in antigenic expression. Further studies of the Landschultz ascites tumor. *Brit. J. Cancer*, 22: 843-853, 1968.
- 41) Currie, G. A., Bagshawe, K. D.: Tumor specific immunogenicity of methylcholanthrene induced sarcoma cells after incubation in neuraminidase. *Brit. J. Cancer*, 23: 141-149, 1969.
- 42) Loving, M., Schlesinger, M.: The  $\theta$  antigenicity of lymphoid organs of mice bearing the Ehrlich ascites tumor. *Cancer Res.*, 30: 2204-2207, 1970.
- 43) 泉 孝英, 佐藤篤彦, 大島駿作: 肺癌患者の免疫機能に関する研究 (第2報) 肺癌患者における T リンパ球の動向. 昭和48年10月第14回日本肺癌学会総会発表.
- 44) Ducos, J., Miguères, J., Colombies, P., Kessos, A., Poujoulet, N.: Lymphocyte response to PHA in patients with lung cancer. *Lancet*, i: 1111-1112, 1970.

- 45) Catalona, W. J., Sample, W. F., Chretien, P. B.: Lymphocyte reactivity in cancer patients: Correlation with tumor histology and clinical stage. *Cancer*, 31: 65-71, 1973.
- 46) Sunderman, R. W., Sunderman, F. W. Jr.: *Serum Proteins and Dysproteinemias*, Philadelphia, 1964.
- 47) Kamrin, B. B.: The use of globulins as a means of inducing acquired tolerance to parabiotic union. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 73: 848-861, 1958.
- 48) Cooperband, S. R., Bondevik, H., Schmid, K., Mannick, J. A.: Transformation of human lymphocytes; inhibition by homologous alpha globulin. *Science*, 159: 1243-1244, 1968.
- 49) Glaser, M., Cohen, I., Nelken, D.: In vitro inhibition of plaque and rosette formation by  $\alpha$  globulin. *J. Immuno.*, 108: 286-288, 1972.
- 50) Silk, M.: Effect of plasma from patients with carcinoma on in vitro lymphocyte transformation. *Cancer*, 20: 2088-2089, 1967.
- 51) Gatti, R. A., Garrioch, D. B., Good, R. A.: *Proceedings of the Fifth Leucocyte Culture Conference*. edited by J. E. Harris. pp. 339, Academic Press, New York, 1970.
- 52) Whittaker, M. G., Rees, K., Clark, C. G.: Reduced lymphocyte transformation in breast cancer. *Lancet*, i: 892-893, 1971.
- 53) Hsu, C. C. S., LoGerfo, P.: Correlation between serum alpha-globulin and plasma inhibitory effect on PHA-stimulated lymphocytes in colon cancer patients. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 139: 575-578, 1972.
- 54) Hellström, I., Sjögren, H. O., Warner, G. A., Hellström, K. E.: Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasmas. *Int. J. Cancer*, 7: 226-237, 1971.
- 55) Sjögren, H. O., Hellström, I., Bansal, C. C., Hellström, K. E.: Suggestive evidence that the "blocking antibodies" of tumor bearing individuals may be antigen-antibody complexes. *Proc. N.A.S.*, 68: 1372-1375, 1971.
- 56) Sjögren, H. O., Hellström, I., Bansal, S. C., Warner, G. A., Hellström, K. E.: Elution of "blocking factors" from human tumors capable of associating tumor-cell destruction by specifically immune lymphocytes. *Int. J. Cancer*, 9: 274-283, 1972.
- 57) Takasugi, M., Hildemann, W. H.: Regulation of immunity toward allogenic tumors in mice. I. Effect of antiserum fractions on tumor growth. *J. Nat. Cancer Inst.*, 43: 843-855, 1969.
- 58) Ran, M., Witz, I. P.: Tumor associated immunoglobulins. Enhancement of syngenic tumors by IgG<sub>2</sub> containing tumor eluates. *Int. J. Cancer*, 9: 242-247, 1972.
- 59) Smith, R. T.: *Immunologic tolerance*, Landy M. Brau edited pp. 150, Academic Press, 1960.
- 60) Old, L. J., Stockert, E., Boyse, E. A., Kim, J. H.: Antigenic modulation: Loss of TL antigen from cells exposed to TL antibody, study of the phenomenon in vitro. *J. Exp. Med.*, 127: 523-539, 1968.
- 61) Morton, D. L.: Immunotherapy of cancer. Present status and future potential. *Cancer*, 30: 1647-1655, 1972.
- 62) Braeman, J., Deeley, T. J.: Immunological studies in irradiation of lung cancer. *Ann. Clin. Res.*, 4: 355-360, 1972.
- 63) Stjernwård, J., Jendel, H., Vanky, F., Wigzell, H., Sealy, R.: Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. *Lancet*, i: 1352-1356, 1972.
- 64) Editorial: Radiation, immunity, and cancer. *Launcet*, ii: 217-218, 1972.
- 65) Moore, G. E., Gerner, R. E.: Cancer immunity. Hypothesis and clinical trial of lymphocytotherapy for malignant diseases. *Ann. Surg.*, 172: 737-739, 1970.
- 66) Fisher, B., Saffer, E. A., Fisher, E. R.: Experiences with lymphocyte immunotherapy in experimental tumor systems. *Cancer*, 27: 771-781, 1971.
- 67) Basten, A., Sprent, J., Miller, J. F. A. P.: Receptor for antibody-antigen complexes used to separate T cells from B cells. *Nature (New Biol.)*, 235: 178-180, 1972.
- 68) Sabolović, D., Sabolović, N., Damont, F.: Identification of T and B cells in mouse and man. *Lancet*, i: 927, 1972.
- 69) Wiig, J. N.: Electrophoresis of lymphoid cells,



- organ specific distribution pattern of small lymphoid cells in the mouse. *Scand. J. Immuno.*, 2: 23-29, 1973.
- 70) Woodruff, M. F. A., Symes, M. O.: The use of immunologically competent cells in the treatment of cancer: Experiments with a transplantable mouse tumour. *Brit. J. Cancer*, 16: 707-715, 1962.
- 71) Woodruff, M. F. A., Nolan, B.: Preliminary observations on treatment of advanced cancer by injection of allogenic spleen cells. *Lancet*, ii: 426-429, 1963.
- 72) 辻 公美: 組織適合性—HL-A の面より. *臨床免疫*, 4: 733-742, 1972.
- 73) Yonemoto, R. H., Terasaki, P. Z.: Cancer immunotherapy with HLA-compatible thoracic duct lymphocyte transplantation. A preliminary report. *Cancer*, 30: 1438-1443, 1972.
- 74) Komuro, K., Boyse, E. A.: In vitro demonstration of thymic hormone in the mouse by conversion of precursor cells into lymphocytes. *Lancet*, i: 740-743, 1973.
- 75) Weisberger, A. S., Daniel, T. M.: Suppression of antibody synthesis by chloramphenicol agents. *Proc. Exp. Biol. Med.*, 131: 570-575, 1969.
- 76) 泉 孝英: 抗結核剤の免疫機能に及ぼす影響 I. Rifampicin による T-cell 抑制. 第49回日本結核病学会総会発表予定, 昭和49年4月.